

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. Gustav-Adolf von Harnack)

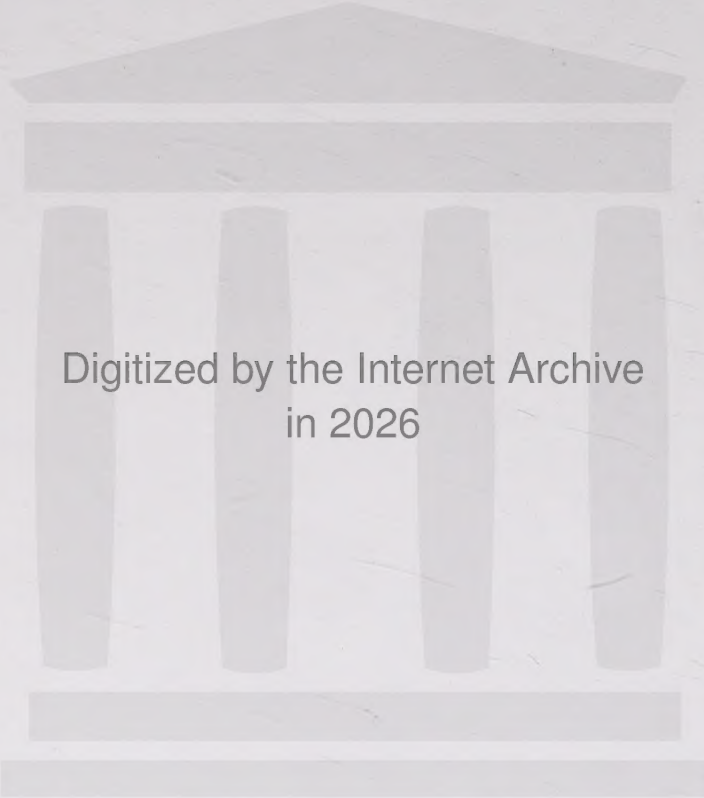
ZYTOLOGISCHE BEFUNDE IM RACHENABSTRICH NACH POCKENSCHUTZERSTIMPFUNG

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ute Wildok-Koenig

1977

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533917_0073

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. Gustav-Adolf von Harnack)

ZYTOLOGISCHE BEFUNDE IM RACHENABSTRICH NACH POCKENSCHUTZERSTIMPFUNG

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ute Widok-Koenig

1977



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan

gez. Prof. Dr. Hopf

Referent

gez. Prof. Dr. Hansen

Koreferent

gez. Prof. Dr. Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 28. August 1978

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. <u>Problemstellung und Historisches</u>	5
B. <u>Eigene Untersuchungen</u>	15
I. <u>Material und Methode</u>	15
1. Zur Impfung	15
2. Zum Rachenabstrich	16
3. Zur Virusanzüchtung	17
II. <u>Ergebnisse</u>	20
1. Klinischer Verlauf nach Pockenschutzerstimpfung	20
a) Rachenbefunde	20
b) Körpertemperaturverläufe bei Kindern mit - und ohne Angina	21
2. Zytologisch-morphologische Befunde und relative Zellzusammensetzung im Rachenabstrich	31
a) bei Kindern mit Angina	40
b) bei Kindern ohne Angina	42
3. Virusnachweis	45
4. Zusammenfassung der Befunde bei Kind A mit positivem Vakzinevirusnachweis im Rachenabstrich	46

C.	<u>Diskussion</u>	51
I.	<u>Mögliche Fehlerquellen und ihr Einfluß auf die Untersuchungsmethode</u>	51
II.	<u>Zum klinischen Verlauf nach Pockenschutzerstimpfung</u>	53
III.	<u>Zu den zytologischen Ergebnissen</u>	59
IV.	<u>Zum Virusnachweis</u>	65
D.	<u>Zusammenfassung</u>	66
E.	<u>Literaturverzeichnis</u>	69
F.	<u>Lebenslauf</u>	

A. Problemstellung und Historisches

Bei den entzündlichen Veränderungen im Bereich des Nasen-Rachen-Raumes wird der Arzt zu differentialdiagnostischer Entscheidung gezwungen, ob eine bakterielle - oder eine Virusinfektion vorliegt. Streptokokkeninfektionen und ihre Folgen, z. B. rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis lassen sich durch Antibiotika beherrschen bzw. verhüten, bei Virusinfektionen verhindern Antibiotika lediglich die Sekundärinfektionen.

Eine sichere Diagnose kann nur durch die Ergerkultur und den später möglichen Antikörpernachweis gestellt werden. Diese Diagnostik ist für die Anwendung in der Praxis aber zu langwierig. In günstigen Fällen kann eine schnellere Entscheidung durch den zytologischen Befund im Tonsillenabstrich erreicht werden (GREEN, 1957; WETZEL, 1964;).

Unser besonderes Interesse galt der Ätiologie der sogenannten Impfangina, die im Zusammenhang mit Pockenschutzerstimpfung beobachtet wird. Zahlreiche Beobachter (ORGLER, 1923; MORO und KELLER, 1926; KOCH, 1927; KOENIGSBERGER, 1929; GINS, 1929; SCHULTZ und BOVERI, 1932; KELLER, 1936; SCHMUTTER-MEIER, 1950; MENTZ, 1957; WEITHOFER, 1956;) haben

derartige Fälle beschrieben, wobei als mögliche Ursachen diskutiert werden: Eine Sekundärinfektion post vaccinationem (ORGLER, 1923;), eine Ausscheidungsangina (GINS, 1929;) und schließlich eine parallergische Reaktion (MORO und KELLER, 1935;).

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin, durch regelmäßige Untersuchung der zelligen Zusammensetzung von Tonsillenabstrichpräparaten Aufschluß darüber zu gewinnen, ob es nach einer Pockenschutz-erstimpfung regelmäßig zu Veränderungen der Zellanteile im Tonsillenabstrich kommt.

Eine weitere Aufgabe war es, darauf zu achten, ob Veränderungen an den Tonsillen im Sinne einer sogenannten Impfangina auftreten würden, und ob es gelänge, aus dem Rachenabstrich das Vakzinevirus zu züchten.

Zur Geschichte: Daß der Rachenabstrich für die Diagnose von Krankheiten zu wissenschaftlich wertvollen Ergebnissen führen kann, beruht auf der Entwicklung der heute anerkannten Zytodiagnostik. Dieser Wissenschaftsbereich hat sich seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts herausgebildet. Er hat heute seine besondere Bedeutung u. a. in der Gynäkologie.

Die ersten zytologischen Untersuchungen an Gaumenmandeln machte RENN (1912;). Er kam zu dem Ergebnis, daß aus den zytologischen Befunden eine Entzündungsreaktion im Nasen-Rachen-Raum abzuleiten war.

Erst 1950 wurden diese Untersuchungen durch PESCE weiterentwickelt. Er suchte eine Differenzierung zwischen akuten und chronischen Tonsillitiden mit Hilfe der zytologischen Untersuchung zu erreichen. Er konnte sehen, "... , daß bei der akuten Tonsillitis das Punktat Degenerations- und Zerfallerscheinungen aller Elemente des normalen Tonsillensaftes, sowie eine Vermehrung der neutrophilen Granulocyten und der reticulo-histocytären Elemente aufweist. Das Punktat bei chronischer Tonsillitis zeigt deutliche Gewebsreaktionen mit aktiven Makrophagen und Zellzerfall, mäßige Schädigung des lymphatischen Gewebes und leichte neutrophile Leukocytose."

Im gleichen Jahr untersuchte KARPOVA-RASSOSCHA (1950;) zytologisch die Zusammensetzung des Lakuneninhaltes der Tonsillen, um in der Diagnostik für die chronischen Tonsillitiden bessere Abgrenzungsmöglichkeiten gegenüber anderen Mandelerkrankungen zu finden. In ihren Untersuchungen

beherrschten bei der chronischen Tonsillitis entzündliche Erscheinungen das zytologische Bild. Sie sprach von "einer Cytolyse der Polynukleären und der Bildung von Eiterzellen, auch wenn die klinische Untersuchung keinen Eiter ergibt." Ferner erkannte sie eine erhöhte Epitheldesquamation.

Schon ein Jahr später erschien eine Arbeit von LEONARDELLI (1951;). Seine zytologische Prüfung erbrachte im wesentlichen quantitative Unterschiede zwischen den Befunden bei einfacher und fokaler Tonsillitis.

Die im Jahre 1956 fertiggestellte Dissertation von FROHRING untersuchte zytologisch Abstrichpräparate von menschlichen Gaumenmandeln unter der besonderen Berücksichtigung der chronischen Tonsillitis. Als Ergebnis konnte ein vermehrtes Auftreten neutrophiler Leukocyten festgestellt werden; zytodiagnostisch ergaben sich aber keine genügenden Anhaltspunkte für eine definitive Diagnose.

1957 konnte GREEN deutliche Unterschiede der Zellanteile im Rachenexsudat erkennen, je nachdem, ob es sich um eine durch Bakterien oder durch Viren hervorgerufene akute Tonsillitis

handelte. GREEN untersuchte 40 Patienten im Alter von 12 bis 68 Jahren mit klinisch akuter Pharyngitis oder Tonsillitis. Bei seinen Rachenabstrichpräparaten herrschten in 26 Fällen neutrophile Granulocyten vor. Durch die Anlage von Kulturen konnten dabei in 22 Fällen haemolysierende Streptokokken gezüchtet werden. Die restlichen vier Patienten dieser Gruppe zeigten in ihren Präparaten überwiegend mononukleäre Zellen. Die bei dieser Gruppe angelegten Kulturen erbrachten weder haemolysierende Streptokokken noch Staphylokokken. Sie waren eindeutig negativ.

Auf diesem so beeindruckenden und klaren Ergebnis baut die Dissertation von WETZEL (1964;) auf. Er bestätigte die Ergebnisse von GREEN aus dem Jahr 1957, machte jedoch gleichzeitig auf wichtige Fehlermöglichkeiten aufmerksam; zwar schlug er dem erfahrenen Arzt die zytologische Untersuchung vor, machte sie aber im Sinne einer Verwertung davon abhängig, daß im Ausstrich eindeutig ein Vorherrschen von Epithelzellen oder Granulocyten erkennbar sei.

Erste Hinweise auf das Vorkommen einer Impf-angina finden sich in der Literatur bei ORGLER (1923;). Er beobachtete die Veränderungen der Tonsillen während der Impfung und konnte bei

einigen Kindern vom fünften bis zum sechsten Tag post vaccinationem (p.v.) eine deutliche Schwellung und Auflockerung der Tonsillen beobachten. Bei anderen Kindern kam es zum Auftreten von Stippchen oder auch zum typischen Bild einer Angina follicularis vom siebenten bis zum zehnten Tag p.v., also zur Zeit des frühen Impffiebers. In diesem Zusammenhang verwies ORGLER (1923;) auf die Tatsache, daß bei Infektionskrankheiten eine begleitende Angina bekannt sei; man faßte dabei die Tonsillen als Eingangspforte für die Bakterien auf. Anders sei es jedoch bei der die Impfung begleitenden Angina. Bei dieser Angina handelt es sich um eine Erkrankung, deren Ursache nicht im Bereich des Rachens, sondern "rachenfern" an der Impfstelle zu suchen ist. Seine Begründung fand ORGLER (1923;) in der Feststellung, daß die beobachteten Tonsillen niemals gerötet oder injiziert waren und darüber hinaus keine Schwellung der dazu gehörigen Lymphdrüsen auftrat. ORGLER (1923;) sprach deshalb vom Vorliegen einer "nichtentzündlichen Reizung".

Das Auftreten einer fieberlosen Soorangina nach Vakzination bei einem 2 1/2-jährigen Kind beschrieben 1926 MORO und KELLER. Sie bezeichneten die Erscheinung als "parallergische Reaktion."

KOCH beschrieb 1927 eine Impfangina. Er stellte ein vierjähriges Mädchen und seinen zweijährigen Bruder vor, die am gleichen Tage mit der gleichen Lymphe geimpft worden waren. Dabei stieg die Temperatur des Mädchens am sechsten Tag p.v. auf 39,6°C an, die Impfpusteln waren stark entwickelt. Die Tonsillen zeigten sich im Gegensatz zu den Beobachtungen ORGLERS (1923;) stark gerötet und geschwollen, also entzündet, ein lakunärer Belag war vorhanden. Diese Reaktion fehlte bei dem Jungen. Seine Tonsillen blieben während der Impfreaktion frei von Entzündungserscheinungen.- Da das Mädchen schon zweimal ohne Erfolg geimpft worden war, kam KOCH (1927;) zu dem Ergebnis, daß die Entwicklung der Angina abhängig sei von der individuellen Reaktionsfähigkeit des Impflings, wobei "gegebenenfalls die Vakzine eine Aktivierung der in den Tonsillen in Latenz befindlichen Bakterien auslöst."

Mit KOCH (1927;) stimmt KOENIGSBERGER (1929;) darin überein, daß es sich bei der Begleitangina um einen entzündlichen Prozeß handelt. Er führte dafür einen geimpften Säugling an, bei dem sich neun Tage p.v. ein Tonsillarabszeß bildete. Er unterstützte auch die Einführung des Begriffs der Parallergie durch MORO und KELLER, in der Annahme,

daß zur Zeit der Impfallergie normalerweise in den Tonsillen vorhandene Bakterien aktiviert werden und eine Angina auslösen.

GINNS und seine Mitarbeiter konnten 1929 das Erscheinen des Vakzinevirus schon vier Tage nach der Impfung auf den Tonsillen nachweisen. Auch konnte durch Tierexperimente die Annahme der Verbreitung der Vakzineviren auf dem Blutwege erhärtet werden.

1932 stimmten auch SCHULTZ und BOVERI der Hypothese von der parallergischen Entstehung der Begleitangina zu, die zwischen dem fünften und zehnten Tag p.v. zu beobachten sei.- Sie berichteten über einen Fall von Soorangina bei einem 2 1/2-jährigen Kind und stützten ihre parallergische These damit, daß der Allgemeinzustand dieses Kindes zur Soorerkrankung keinen Anlaß bot, andererseits die vakzineinduzierte Allergie noch nicht deren Höhepunkt überwunden hatte. Allerdings lassen sie die Frage offen, ob die Begleitangina "durch das auf dem Blutwege generalisierte Vakzinevirus oder durch Sekundärinfektion entsteht".

KELLER selbst berichtete 1936 über zwei weitere Fälle der Soorangina vom achten bis zehnten Tag p.v. als besondere Beispiele für die sogenannte

vaccinale Angina. Bei diesen Beobachtungen waren die Tonsillen geschwollen und der Rachen gerötet.

Erst im Jahre 1950 erschien dann ein weiterer Bericht über Angina vaccinalis von SCHMUTTER-MEIER. Er berichtete über eine "Vaccina translata generalisata", entstanden durch die Übertragung von einem "geimpften auf ein ungeimpftes Kind". Der Vakzinenachweis gelang durch Rachenabstrich.

1957 erschienen zwei weitere Hinweise von MENTZ und WEITHOFER. MENTZ berichtete über einen Fall, bei dem der Fieberanstieg am vierten Tag nach der Vakzination mit diffuser Rachenröte begann. Am fünften Tag p.v. konnte rechtsseitiger diphtheroider Tonsillenbelag beobachtet werden. MENTZ (1957;) regte an, zwischen einer Virusausscheidungsangina zur Zeit der Generalisation des Virus und einer Sekundärinfektion der Tonsillen auf dem Boden von Resistenzschwankungen zu unterscheiden, die auf der Höhe der Vakzineallergie oder danach auftritt.

WEITHOFER (1957;) wies auf einen Fall von vakzinaler Angina mit entzündlichen Belägen auf den Tonsillen und auf der Zunge hin. Im Abstrich von beiden Entnahmestellen konnte das Vakzinevirus nachgewiesen werden.

DOSTAL und LORENZ verwiesen 1966 auf die Möglichkeit, das Vakzinevirus von den Tonsillen zu isolieren, wobei eine Impfangina auch mit den jeweils verwendeten Impfstämmen in Verbindung gebracht wurde.

B. Eigene Untersuchungen

I. Material und Methode

1. Zur Impfung

Bei den folgenden 10 Kindern wurden am 13. Mai 1969 im Dorotheenheim in Düsseldorf Pockenschutz-erstimpfungen durchgeführt.

	<u>Alter bei der Impfung</u>
A Helga R.	13 Monate
B Cornelia L.	12 "-
C Melanie N.	16 "-
D Sabine Sch.	11 "-
E Elisabeth Sch.	15 "-
F Karl-Heinz K.	8 "-
G Simone N.	9 "-
H Mario J.	9 "-
I Angelo A.	6 "-
K Oliver M.	4 "-

Die geimpften Kinder waren nicht isoliert in einem Raum untergebracht, sie lagen in drei verschiedenen Zimmern des Heimes mit ungeimpften Kindern zusammen.

Als Impfmethode wurde die herkömmliche Zwei-Schnitt-Impfung angewandt. Dabei wurden zwei drei Millimeter lange Ritze im Abstand von zwei Zentimetern in die Epidermis des rechten Oberarmes eingeritzt.

Das Impfmateriel war ein flüssiger Pockenschutzimpfstoff der Charge 248, Stamm Elstree, von der Landesimpfanstalt in Düsseldorf.

Alle 10 Kinder wurden erfolgreich geimpft.

2. Zum Rachenabstrich

Vor der Impfung und dann täglich zwei Wochen lang wurden Rachenabstriche entnommen.

Die Schwierigkeiten bei der Entnahme unseres Untersuchungsmaterials lagen in dem Alter der Kinder begründet. Das Alter betrug vier bis sechzehn Monate. Die Kinder widersetzten sich der Einführung sowohl der Kunststoffspatel als auch der Stieltupfer aus ihrem Unverständnis und aus ihrer natürlichen Abwehrreaktion. Sie schrieten, sie waren sehr unruhig, erbrachen zum Teil und bissen auf die Instrumente. Unter diesen Voraussetzungen war es nicht immer möglich, an der

geeignetsten Stelle, von der Oberfläche, Untersuchungsmaterial zu gewinnen.

Wenn dadurch das Material auch nicht immer direkt über den Tonsillen entnommen werden konnte, so gewannen wir es doch in der Regel aus diesem Bereich, im übrigen aus unmittelbarer Nähe.

3. Zur Virusanzüchtung⁺

Das gewonnene Material wurde aufgeteilt zur mikroskopisch-zytologischen Untersuchung und zur Züchtung von Vakzineviren auf der Chorioallantois-membran (CAM) von Hühnereiern. Die Züchtung sollte die zytologischen Ergebnisse ergänzen.

Während der Untersuchungszeit entnahmen wir täglich mit sterilen Kunststoffspateln von jedem Kind zwei Rachenabstriche.

⁺Diese Untersuchungen wurden von der Düsseldorfer Landesimpfanstalt übernommen. Ich bin daher dem Leiter der Impfanstalt, Herrn Regierungsmedizinaldirektor Dr. Richter, sowie Frau Dr. Hoffmann und ihren technischen Mitarbeiterinnen zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Die so gewonnenen Exsudate wurden bis zur Untersuchung bei -20°C gelagert.

In der Folge wurde pro Tag von jedem Geimpften ein Rachenabstrich zur Beimpfung der CAM von Hühnereiern verwandt.

Die zu diesem Zweck benötigten Eier wurden in der Landesimpfanstalt in Düsseldorf vorbereitet. Die befruchteten Hühnereier wurden zur Entwicklung des Embryo und damit auch der CAM 13 Tage bei 37°C bebrütet. Am 13. Tag wurden die Eier gebohrt und gedropt, d.h., sie wurden mit dem Rachenabstrichmaterial der geimpften Kinder infiziert.

Auch die Exsudate mußten vorbehandelt werden, um andere Rachenkeime auszuschließen. Zu diesem Zweck wurden am Tag der Verimpfung auf die Eier die Abstriche zum Auftauen des Rachensekretes ca. 30-40 Minuten bei plus 4°C gelagert. Um das Rachenexsudat dann abzuschwemmen, - es befand sich bisher noch auf dem Spatel - wurden je 2,0 ml McIlvaine Puffer zugegeben und ca. 30 Minuten gelegentlich leicht geschüttelt. In dieser Zeit wurden die Sekrete weiterhin bei plus 4°C aufbewahrt. Zusätzlich wurden dann zu dieser Aufschwemmung 30 Gamma Refobacin pro ml zugesetzt, also 60 Gamma

Refobacin zu den 2 ml. Die Einwirkungszeit betrug bei Zimmertemperatur und unter Lichtabschluß 60 Minuten.- Anschließend wurde unmittelbar die Verimpfung auf die Eimembranen vorgenommen. Dabei wurden pro Abstrich 5 Eier mit je 0,3 ml Aufschwemmung beimpft und 96 Stunden bei 37°C bebrütet.- Im Anschluß daran wurden die Eier geöffnet. Die CAM wurde geerntet und auf das Wachstum von Vakzineviren untersucht.

Beimpft wurden 955 Eier und zwar mit Abstrichmaterial von:

Kind A	-	165	Eier
Kind B	-	78	"
Kind C	-	93	"
Kind D	-	87	"
Kind E	-	82	"
Kind F	-	82	"
Kind G	-	91	"
Kind H	-	95	"
Kind I	-	90	"
Kind K	-	92	"

II. Ergebnisse

1. Klinischer Verlauf nach Pockenschutzerstimpfung

a) Rachenbefunde

Bei fünf von zehn Geimpften fielen vom dritten bis achten Tag p.v. Entzündungserscheinungen an den Tonsillen auf. Die Verteilung der Symptome ist in Abb. 1 dargestellt worden:

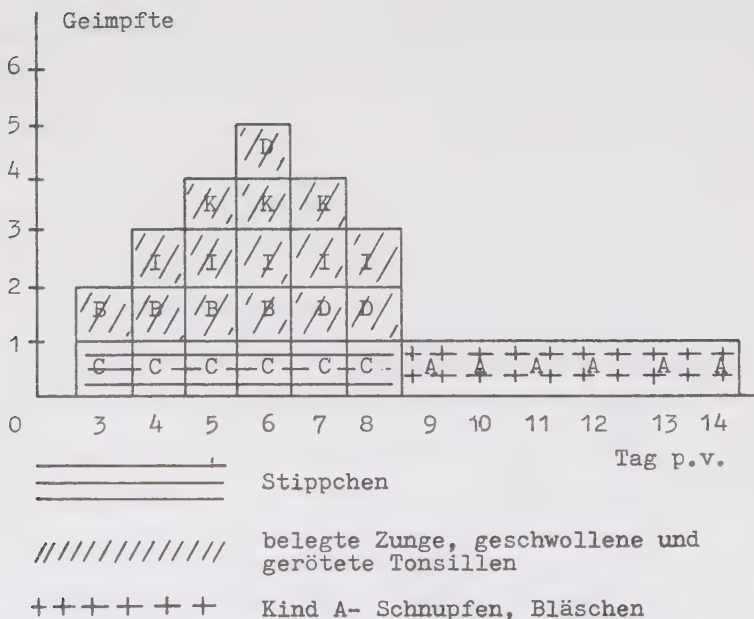


Abb. 1 : Säulendiagramm der Entzündungserscheinungen bei Pockenschutzerstimpfung

Bei vier Kindern (B, D, I und K) sahen wir neben einer belegten Zunge geschwollene, gerötete Tonsillen und einen geröteten Rachenring. Zusätzlich fanden sich bei Kind C Stippchen auf den Tonsillen.

Bei der Zuordnung der klinischen Symptome zeigte sich die folgende zeitliche Verteilung:

Kind B vom dritten bis sechsten Tag p.v.,
Kind D vom sechsten bis achten Tag p.v.,
Kind I vom vierten bis achten Tag p.v.,
Kind K vom fünften bis siebenten Tag p.v..

Das Kind A machte in der Zeit vom 9. bis 14. Tag p.v. einen besonders kranken Eindruck, jedoch zeigten sich keine Zeichen einer postvaccinalen Angina. Objektive Zeichen einer Erkrankung waren nur Schnupfen und Bläschen am rechten oberen Augenlid.

b) Körpertemperaturverläufe bei Kindern mit -
und ohne Angina

Wir stellten aus den täglichen Morgen- und Abendtemperaturen aller Geimpften zunächst die mittlere Tagestemperaturkurve auf (Abbildung 2).

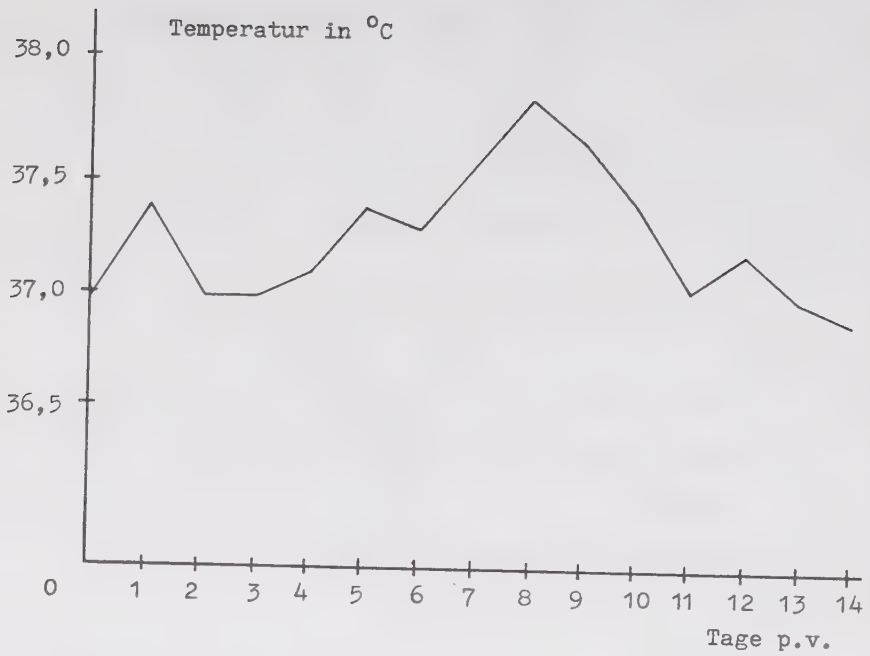


Abb. 2: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Morgen- und Abendtemperaturen aller Geimpften

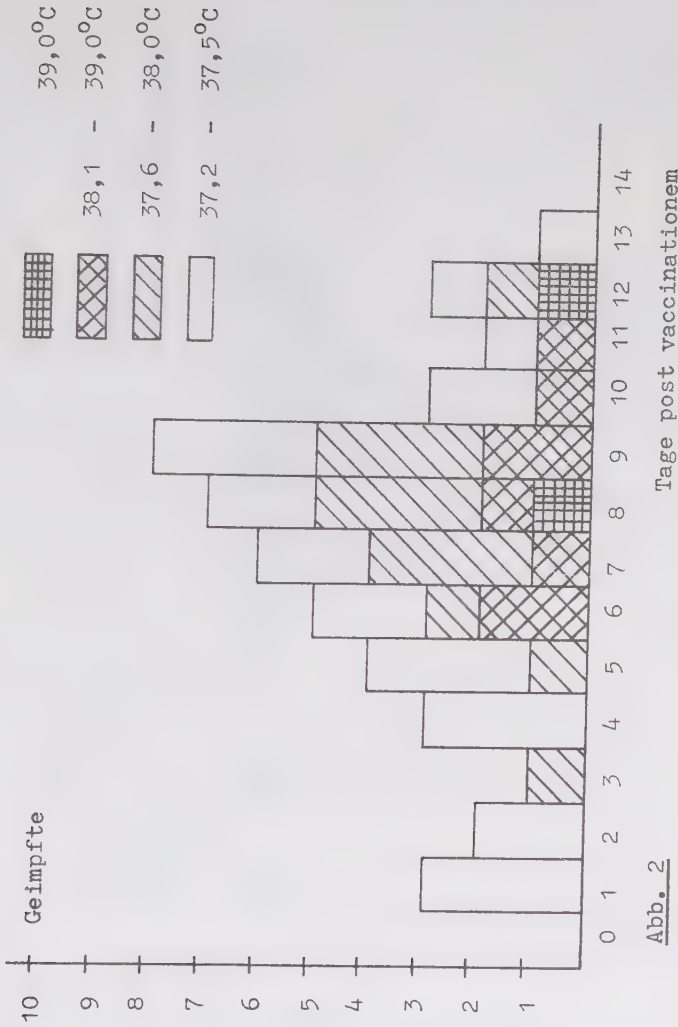
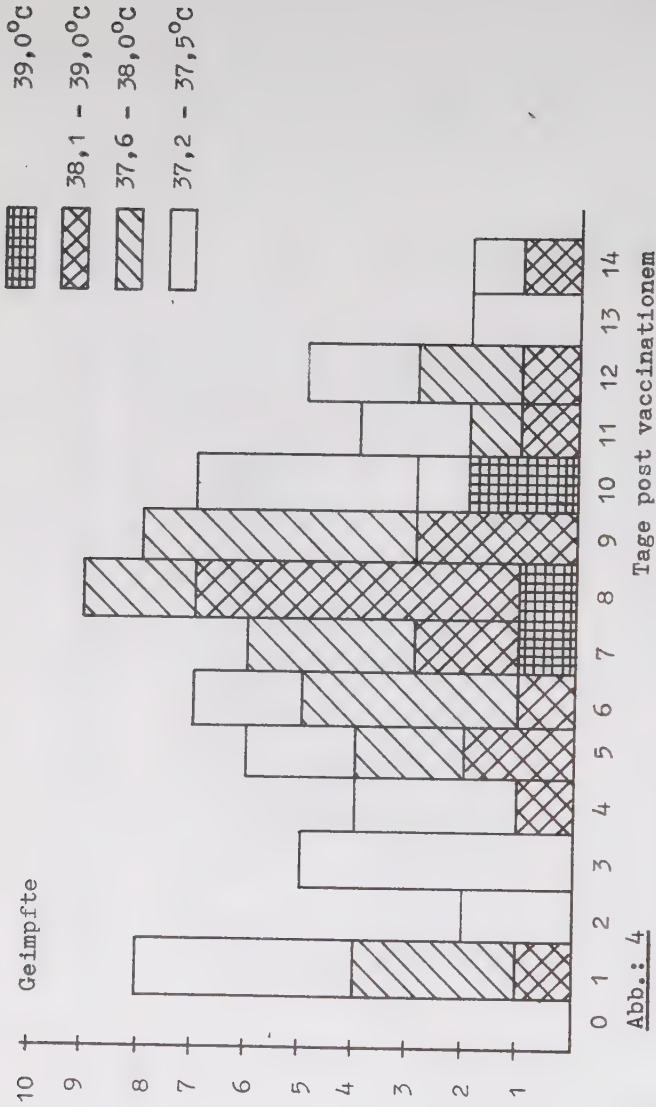


Abb. 2

Fieberhäufigkeit und -höhe nach Pockenschutzerstimpfung
(Morgentemperatur)



Fieberhäufigkeit und -höhe nach Pockenschutz-
erstimpfung (Abendtemperatur)

Nach einer Temperaturerhöhung auf durchschnittlich $37,4^{\circ}\text{C}$ begann das Impffieber am 4. Tag p.v. und dauerte bis zum 10. Tag p.v. an, um dann kontinuierlich auf die Ausgangswerte abzufallen.

Die graphische Darstellung (Abbildung 2) verdeutlicht, daß das Fieber durchschnittlich das Maximum am 8. Tag p.v. erreichte.

Zur besseren Analyse haben wir die Morgen- und Abendtemperaturen einzeln graphisch dargestellt (Abbildung 3 und 4).

Morgentemperaturen:

1. Nur 3 mal waren am 1. Tag p.v. Temperaturen bis $37,5^{\circ}\text{C}$ zu verzeichnen.
2. Der fieberärmste Tag waren der 2. und 3. Tag p.v.
3. Das Fiebermaximum war am 8. Tag p.v., es lag in einem Fall bei einer Temperatur von über 39°C , im Durchschnitt bei 38°C .

Abendtemperaturen:

1. 8 Geimpfte hatten am 1. Tag p.v. Temperaturerhöhungen: 4 mal bei $37,5^{\circ}\text{C}$; 3 mal subfebril und 1 mal febril.
2. Der fieberärmste Tag war der 2. Tag p.v.

3. Das Fiebermaximum war ebenfalls am 8. Tag p.v., die durchschnittliche Temperatur lag zwischen 38°C und 39°C .

Die Temperaturen waren abends durchweg höher als morgens. Bei allen Darstellungen waren der 2. und 3. Tag p.v. die fieberärmsten Tage. Das Fiebermaximum stellte sich am 8. Tag p.v. dreimal bei einer Temperatur von 39°C und darüber dar.

Ferner war auffallend, daß die Mädchen mit durchschnittlich höheren Temperaturen reagierten, als die Jungen. Der Mittelwert des Temperaturmaximums der Mädchen lag bei $38,7^{\circ}\text{C}$, der der Jungen bei $38,0^{\circ}\text{C}$. Auch bei HANSEN und MÜLLER-RENTSCH (1957;) hatten die Mädchen um $0,2-0,7^{\circ}\text{C}$ höhere Temperaturen als die Jungen.

Bei den Geimpften mit - und ohne Impfangina war sowohl die Temperaturhöhe als auch die Häufigkeit des Fiebers unterschiedlich. Die Temperatur wird hier als Mittelwert aus Morgen- und Abendtemperatur angegeben.

Aus Abbildung 5 ist zu entnehmen, daß am 1. Tag p.v. vier Geimpfte mit Angina Temperaturen hatten, zwei bis $37,5^{\circ}\text{C}$ und zwei bis 38°C .

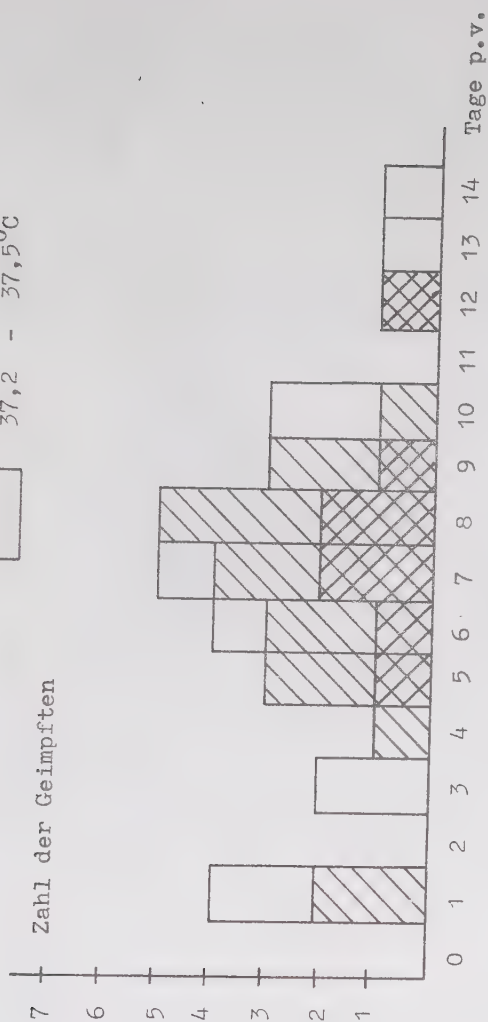


Abb.: 5

Fieberhäufigkeit und -höhe bei Kindern mit Impfangina

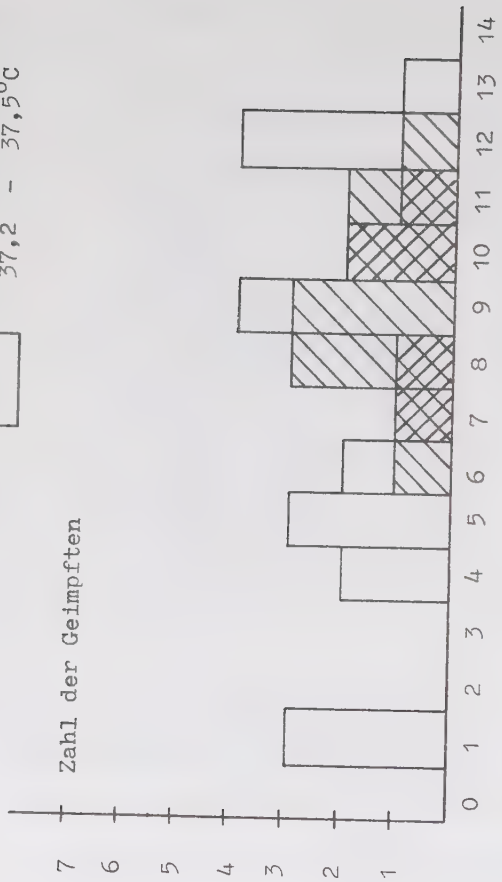
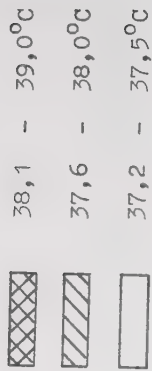


Abb.: 6

Fieberhäufigkeit und -höhe bei Kindern
ohne Impfangina

Der folgende Tag war fieberfrei. Im Anschluß daran, in der Zeit der Impfangina, reagierten alle Kinder mit Fieber, wobei vom 5. bis 8. Tag p.v. die Temperaturen bis zu $39,0^{\circ}$ anstiegen. Die Dauer des Fiebers betrug durchschnittlich fünf bis sechs Tage, das Fiebermaximum lag in der Regel zwischen dem 5. und 8. Tag p.v.

Drei Kinder ohne Impfangina hatten am 1. Tag p.v. Temperaturen bis zu $37,5^{\circ}\text{C}$ (Abb. 6). Der 2. und 3. Tag p.v. waren fieberfrei. In der darauf folgenden Zeit lag die Fieberhöhe im Vergleich zu der Gruppe der Kinder mit Impfangina niedriger. In der vorliegenden Untersuchungsgruppe war auch die Zahl der fiebernden Geimpften geringer. Die Dauer des Fiebers betrug durchschnittlich drei bis vier Tage.

	mit Angina	ohne Angina
Zahl der Tage bei Geimpften mit Temperatur		
bis 37,5°C	10	14
bis 38,0°C	15	8
bis 39,0°C	8	5
	33	27
ohne Fieber	37	47
Personentage	70	70

Tabelle 1: Zahl der Fiebertage und ihrer
jeweiligen Fieberhöhe bei Kindern
mit - und ohne Impfangina

2. Zytologisch-morphologische Befunde und relative Zellzusammensetzung im Rachenabstrich

Insgesamt wurden 150 Ausstriche (pro Kind 15) entnommen und ausgewertet. Im Ausstrich wurden jeweils 100 Zellen ausgezählt und der Anteil an Epithelzellen, Granulocyten und für mononukleäre Zellen bestimmt.

Die drei genannten Zellen und ihre Abbauformen werden beschrieben und unter Zugrundelegung von Angaben aus der Literatur definiert:

Für die Epithelzellen ist nach BEGEMANN und RASTETTER (1972;) der kleine, fast strukturlose Kern und das große farblose und durchsichtige Protoplasma typisch. - Zerfallen die Epithelzellen, so zerbröckelt der Kern zuerst, anschließend löst sich das Protoplasma auf. Es bleiben noch Leisten des Chromatingerüstes stehen. Unter dem Mikroskop erscheinen sie als völlig ungeordnete Formen.

Nach WEIDENREICH (1908;) versteht man unter Granulocyten "farblose Blutzellen im Nativpräparat, die nach PAPPENHEIM (1919;) gefärbt einen deutlich strukturierten und gelappten Kern haben, und deren Plasma eine charakteristische färbbare

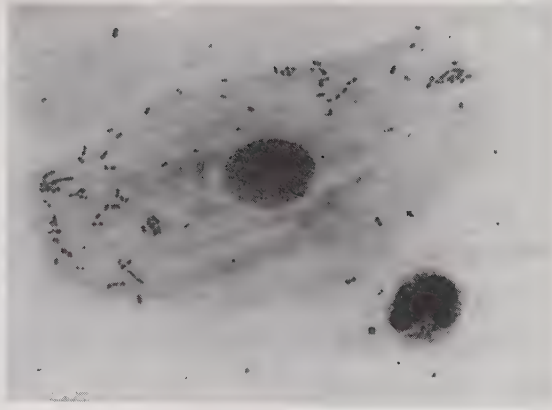


Abb. 7: Aufnahme einer normalen Epithelzelle
aus dem Rachenabstrich

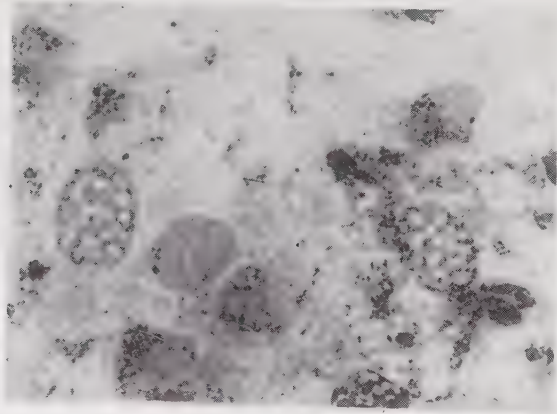


Abb. 8: Aufnahme von Epithelzellen mit Kernauf-
lockerung bei Kind A am 12. Tag p.v.

Körnelung zeigt. Emigrierte Granulocyten gehen rasch durch Zerfall zugrunde. Dieser Zerfall beginnt mit einer Isolierung der einzelnen Kernlappen durch Zerreißen der Verbindungsfäden. Die Kernbruchstücke degenerieren pyknotisch bis zur vollständigen Zerbröckelung."

Die Definition WEIDENREICHS (1908;) berücksichtigt die Abbauförmn der Granulocyten nicht umfassend und für uns nicht ausreichend. Sie soll daher durch Ausführungen von WETZEL (1964;) ergänzt werden:

"Vorweg sei gesagt, daß bereits mit Beginn der Aufquellung der Granulocyten, die wir als erstes Stadium der Degeneration sehen, nur noch der Kern sich färbte, während das Plasma als farbloser Hof den gequollenen Kern umgab. In der Folge traten entweder im Kern viele ungleich große Vakuolen auf (Abbildung 9), die immer zahlreicher und größer wurden, wodurch der Kern schließlich in Bruchstücke zerfiel; oder durch immer weitere Aufquellungen zerbröckelte das Kernmaterial zu einer schwach azidophil gefärbten griesartigen Masse, die großflächig die ursprünglichen Konturen der Kernlappen noch lange beibehielt."

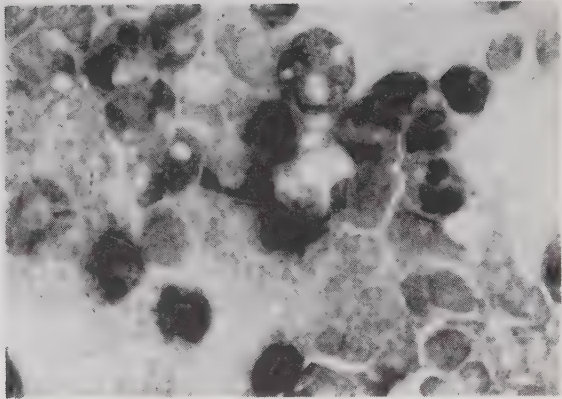


Abb. 9: Aufnahme von Granulocyten im Abbau mit Vakuolen im Kern, Kind C, achter Tag p.v.

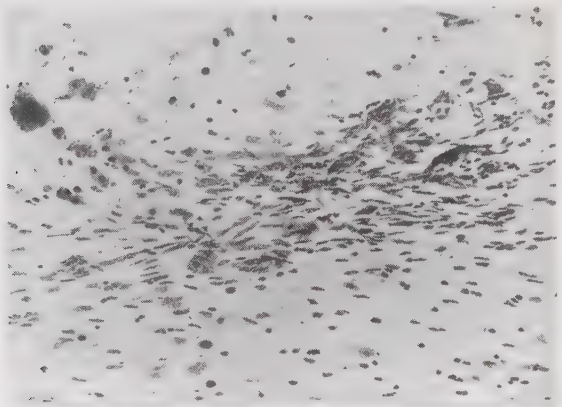


Abb. 10: Aufnahme von fädig ausgezogenen Granulocyten, Kind C, neunten Tag p.v.

Noch eine andere Form des Zerfalls von Granulocytenkernen konnten wir beobachten: Die Kerne wurden unter Beibehaltung ihrer Farbeigenschaften zähschleimig und waren dann häufig fädig ausgezogen im Präparat zu erkennen (Abbildung 10).

Bei unseren mikroskopischen Untersuchungen konnten wir Granulocyten und deren Abbauförmn in den verschiedensten Stadien erkennen.

Mononukleäre Zellen sind nach WEIDENREICH (1908;) alle weißen Blutzellen, die keine deutliche Granulation aufweisen und deren Kern kompakt ist. Es fallen demnach darunter: Monocyten, große und kleine Lymphocyten, Plasmazellen und retikuläre Elemente.- Der Abbau äußerte sich in unseren Präparaten in einer bläschenartigen Aufquellung des Protoplasmas und des Kerns (Abbildung 11).-

Die Abstriche der einzelnen Untersuchungstage wurden jeweils quantitativ auf ihre Zusammensetzung an Epithelzellen, Granulocyten und mononukleären Zellen ausgewertet und die Mittelwerte errechnet (Tabelle 2). Ihre Veränderungen während der Beobachtungszeit wurden in einer Kurve dargestellt (Abbildung 12), aus ihr ist abzulesen:

Nach einem Anstieg der Granulocyten bis zum 2. Tag p.v. fallen diese bis zum 7. Tag p.v. stark ab, um dann erneut bis zum 13. Tag p.v. anzusteigen.- Am 13. Tag p.v. fanden wir relativ am häufigsten Granulocyten. Diese Veränderungen entsprachen fast genau den Schwankungen der Leukocytenzahlen im Blut nach einer Pockenschutzimpfung, wie sie HANSEN und MÜLLER-RENTSCH (1957;) beschrieben haben.

Die mononukleären Zellen, in der Hauptsache monocytoide Zellen und Lymphocyten, verhielten sich genau entgegengesetzt. Deutlich konnte man dies in der Zeit vom 1. bis 7. Tag p.v. erkennen. Die mononukleären Zellen nahmen gerade in dieser Zeit zu, in der die Granulocyten seltener nachzuweisen waren.

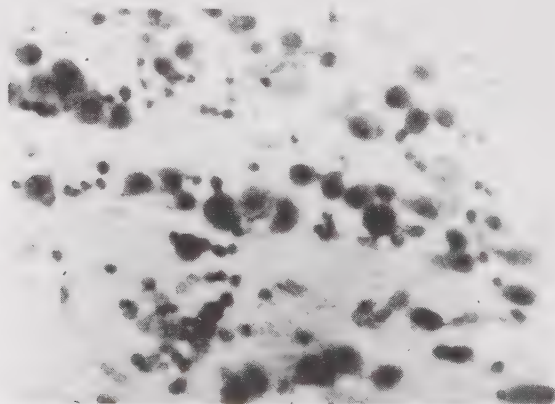


Abb. 11: Aufnahme von im Abbau begriffenen mononukleären Zellen, Kind I, siebenter Tag p.v.

Tabelle 2

Häufigkeit von Epithelzellen, Granulocyten und mononukleären Zellen im Tonsillenabstrich nach Pockenschutzerstimpfung

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K	n mal häufigste Zellart	Tag p.v.
E	100	84	-	76	6	93	5	49	76	5	6	
G	-	16	90	17	75	-	85	17	9	77	4	0.
M	-	-	10	7	19	7	10	34	15	18	-	
E	8	8	6	-	100	10	100	100	100	-	4	
G	72	84	89	60	-	80	-	-	-	95	6	1.
M	20	8	5	40	-	10	-	-	-	5		
E	-	17	25	74	62	100	10	100	-	12	4	
G	50	73	70	15	21	-	80	-	80	84	5 1/2	2.
M	50	10	5	11	17	-	10	-	20	4	1/2	
E	100	13	100	35	2	100	45	77	11	4	5	
G	-	77	-	20	59	-	35	3	79	90	4	3.
M	-	10	-	45	39	-	20	20	10	6	1	
E	67	25	2	35	63	13	12	51	62	99	5	
G	22	65	88	25	-	57	28	41	25	-	3	4.
M	11	10	10	40	37	30	60	8	13	1	2	
E	100	2	6	54	15	79	3	100	96	1	5	
G	-	93	88	22	10	6	37	-	-	90	3	5.
M	-	5	6	24	75	23	60	-	4	9	2	
E	100	100	52	1	10	40	100	87	5	61	7	
G	-	-	36	90	65	21	-	1	31	35	2	6.
M	-	-	12	9	25	39	-	12	64	4	1	
E	12	-	2	67	60	100	100	100	-	100	6	
G	65	80	91	22	15	-	-	-	20	-	3	7.
M	23	20	7	11	25	-	-	-	80	-	1	

Fortsetzung Tabelle 2

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K	n mal häufigste Zellart	Tag p.v.
E	100	7	1	59	100	-	83	79	83	5	6	8.
G	-	91	97	30	-	99	-	8	11	80	4	
M	-	2	2	11	-	1	17	13	6	15	-	
E	100	65	1	5	87	55	-	68	100	-	6	9.
G	-	10	93	80	5	10	98	7	-	100	4	
M	-	25	6	15	8	35	2	25	-	-	-	
E	-	-	42	-	100	5	85	27	55	10	3	10.
G	100	80	48	62	-	65	-	45	5	80	7	
M	-	20	10	38	-	30	15	28	40	10	-	
E	100	96	50	5	75	6	6	-	100	3	5	11.
G	-	-	35	79	23	73	28	65	-	95	4	
M	-	4	15	16	2	21	66	35	-	2	1	
E	95	6	2	30	2	-	41	71	45	34	3	12.
G	5	80	73	40	93	95	25	3	5	55	6	
M	-	14	25	30	5	5	34	26	50	11	1	
E	10	92	32	100	29	20	3	72	39	-	3	13.
G	70	-	60	-	60	70	80	17	55	98	7	
M	20	8	8	-	11	10	17	11	6	2	-	
E	82	-	2	40	90	20	60	90	55	87	7	14.
G	3	60	88	35	-	49	25	-	4	-	3	
M	15	40	10	25	10	31	15	10	41	7	-	

E - Epithelzellen

G - Granulocyten

M - mononukleäre Zellen

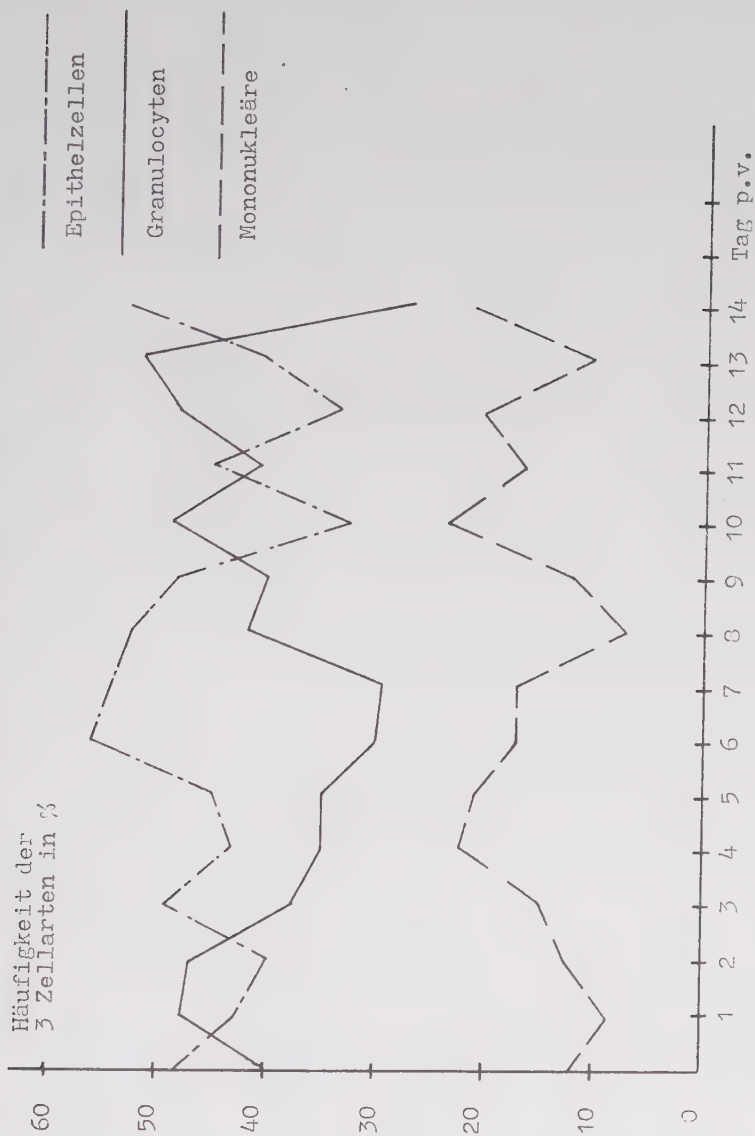


Abb. 12: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Epithelzellen, Granulocyten und Mononukleären

Die Epithelzellen hatten vor der Impfung mit ca. 49 % einen hohen Anteil am Gesamtzellbild. Sie erreichten am 2. Tag p.v. ihren ersten Tiefpunkt, um in den folgenden Tagen kontinuierlich bis zum Höhepunkt am 6. Tag p.v. anzusteigen. Diese Zellen wurden dann relativ wieder seltener und erreichten ihren zweiten Tiefpunkt am 10. Tag p.v.. Vom 12. Tag p.v. war wieder eine starke Zunahme zu verzeichnen. Bis auf eine kleine zeitliche Verschiebung ist ein auffallender Parallelverlauf der Kurven der Epithelzellen und der mononukleären Zellen zu beobachten.

a) Befunde bei Kindern mit Angina

Nach den vorliegenden Untersuchungen hatten 5 von 10 Kindern (B, C, D, I, K) nach der Impfung eine Angina.

Mit der graphischen Darstellung der Mittelwerte der untersuchten Zellarten und der so gebildeten Gruppen wollten wir feststellen, ob sich Unterschiede in den Abläufen der Kurven zeigten:

Bei dieser Art der Darstellung konnte bei Kindern mit einer Impfangina (Abbildung 13)

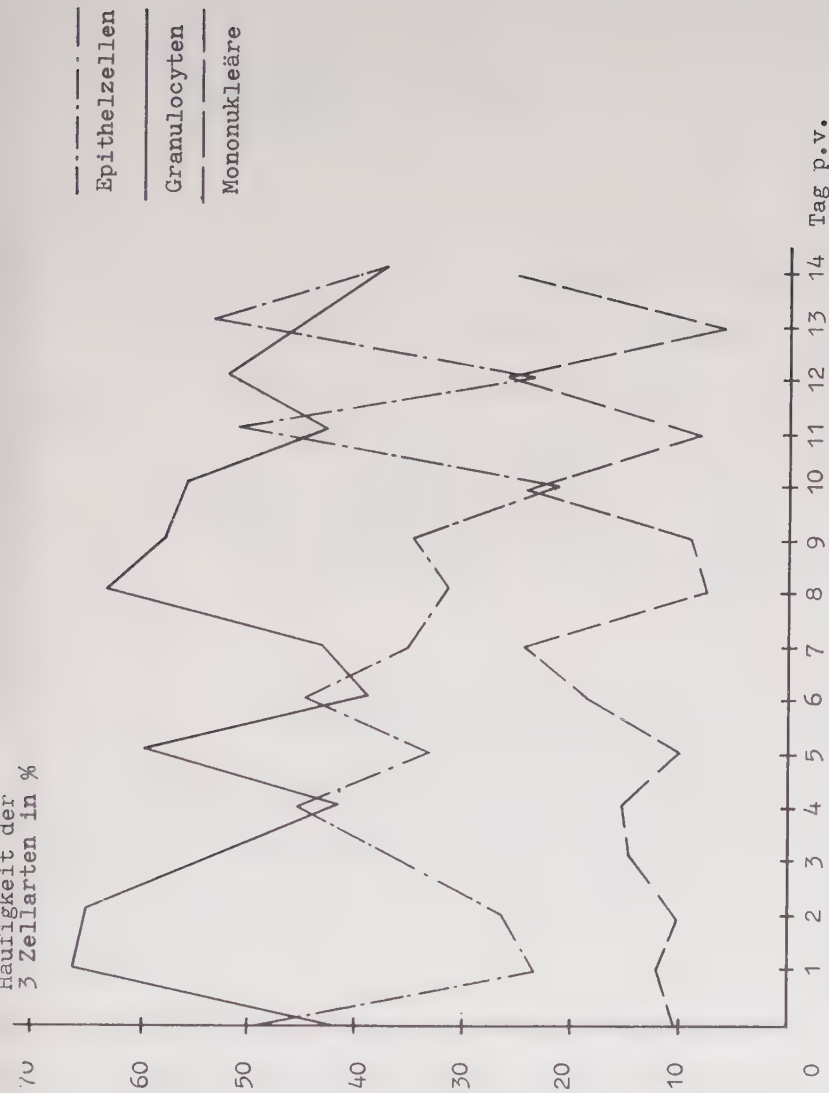


Abb. 13: Graphische Darstellung der Mittelwerte der
3 Zellarten bei Kindern mit Angina

festgestellt werden, daß bei den Granulocyten ein erstes Maximum am 1. und 2. Tag p.v. zu verzeichnen war, gefolgt von den geringsten Zahlen am 6. Tag p.v. und mit einem zweiten Maximum am 8. und 9. Tag p.v..

Bei den mononukleären Zellen sahen wir einen schubweisen Anstieg vom 2. bis 7. Tag p.v. Danach war die Kurve ohne sichere Maxima, wobei im Trend eine Zunahme der Granulocyten feststellbar war, die mit einer Abnahme der Mononukleären einherging. Auch der umgekehrte Kurvenverlauf war feststellbar. Dies zeigte sich besonders deutlich in der Zeit des zweiten Granulocytenmaximums.

b) Befunde bei Kindern ohne Angina

Bei den Kindern ohne Impfangina fiel der Anteil der Granulocyten bis zum 5. Tag p.v. ab, am 13. Tag p.v. dagegen erreichte er ein deutliches Maximum.

Die mononukleären Zellen verhielten sich spiegelbildlich zu den Granulocyten. Sie nahmen vom 1. bis 5. Tag p.v. deutlich zu. Auch die Epithelzellen verhielten sich zu der Häufigkeit der Granulocyten entgegengesetzt.

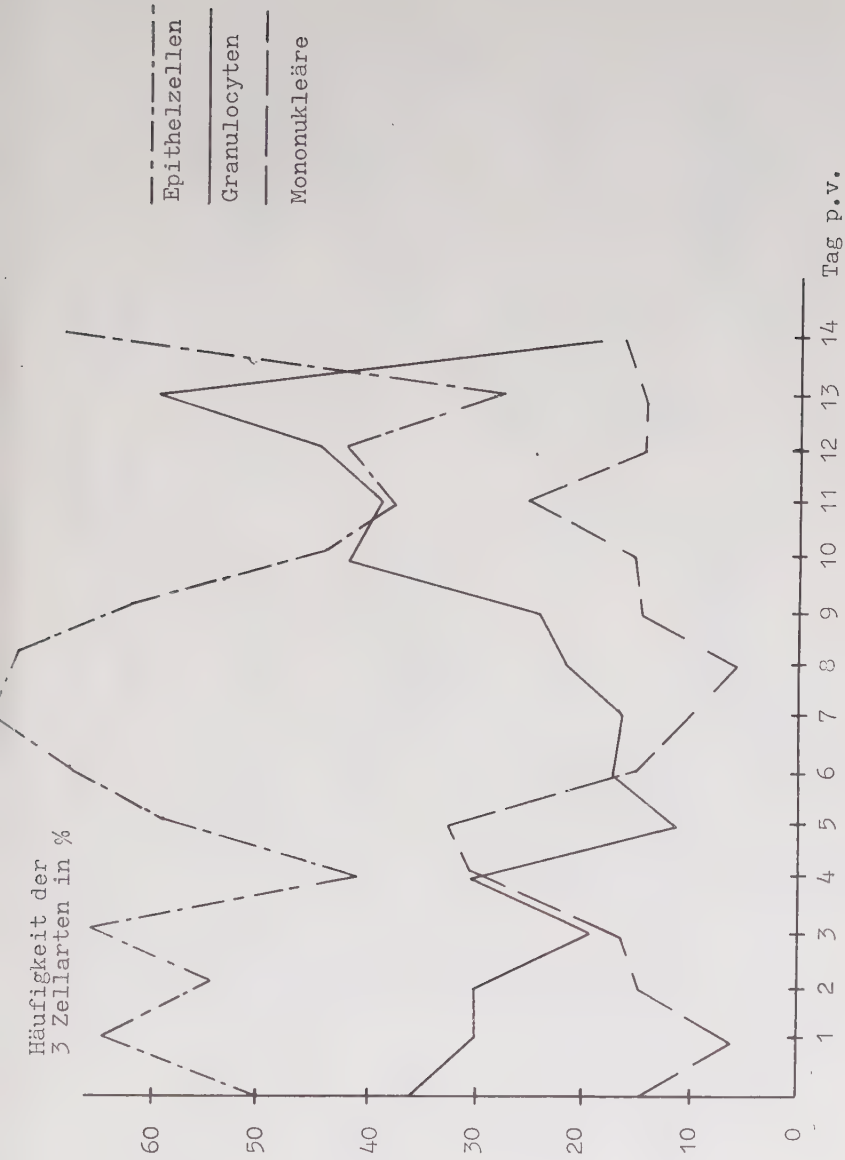


Abb. 14: Graphische Darstellung der Mittelwerte der
3 Zellarten bei Kindern ohne Angina

mit Impfangina			ohne Impfangina	
		Degeneration Veränderungen		Degeneration Veränderungen
Granulocyten	1. Max	1. u. 2. Tag p. v.	fehlt	
	Min	6. "	5. Tag p. v.	
	2. Max	8. "	13. "	((+))
Mononukleäre Zellen	1. Max	7. Tag p. v.	5. Tag p. v.	
	Min	8. "	8. "	+
	2. Max	14. "	11. "	
Epithel- zellen	1. Min	1. Tag p. v.	4. Tag p. v.	4. - 10. Tag
	1. Max	4. "	8. "	++
	2. Min	10. "	11. "	danach Nor- malisierung
	2. Max	14. "	14. "	

Tabelle 3 - Zusammenstellung der höchsten und niedrigsten Zellzahlen der verschiedenen Zellarten und des Umfanges der degenerativen Veränderungen

Die Granulocyten zeigten überwiegend normale Struktur. 'Abbauformen traten nur vereinzelt auf im Gegensatz zu den Beobachtungen bei den Kindern mit Angina. Ebenso war der Grad des Zellabbaus bei den mononukleären Zellen im Verhältnis zu den gleichen Zellen bei den Kindern mit Angina erheblich geringer.- Bei den Epithelzellen waren in der Zeit vom 4. bis 10. Tag p.v. Abbauformen in hoher Zahl vorhanden, charakterisiert durch den strukturlosen Kern und das farblose Proto-plasma.

3. Virusnachweis

Bei den Kindern B bis K fiel der Vakzinevirus-nachweis negativ aus. Bei dem Kind A, welches offenbar einen interkurrenten Infekt, aber keine Impfangina hatte, konnte am 12. Tag p.v. und am 14. Tag p.v. auf der CAM Vakzinevirus nachgewiesen werden.

Um diesen Befund zu erhärten, wurden mit Hilfe einer Eipassage der beiden isolierten Stämme bei zwei Kaninchen Tierversuche nach HERZBERG durchgeführt.

Das Virus vom 12. Tag p.v. verursachte bei dem Kaninchen I acht Tage nach der Beimpfung starke Krustenbildung, nach der Entfernung der Krusten entstanden kleine Pusteln mit schwacher Area.

Das Virus vom 14. Tag p.v. verursachte bei dem Kaninchen II fünf Tage nach der Beimpfung auf allen Skarifikationsstellen Krustenbildung.

4. Zusammenfassung der Befunde bei Kind A mit positivem Vakzinevirusnachweis im Rachenabstrich

Da bei Kind A Vakzinevirus aus dem Rachenexsudat gezüchtet werden konnte, sollten die individuellen Untersuchungsergebnisse auf ihre Besonderheiten hin geprüft werden.

Alle Ausstrichpräparate zeigten die drei von uns oben beschriebenen Zellarten, wobei eindeutig die Epithelzellen überwogen (Abbildung 15). Dies traf insbesondere auch für die Tage des Vakzinevirusnachweises am 12. und 14. Tag p.v. zu, an denen Abbauförmungen mit ihren typischen Charakteristika vorherrschten.

Eine die Impfung begleitende Angina konnte bei dem Kind A nicht festgestellt werden, jedoch

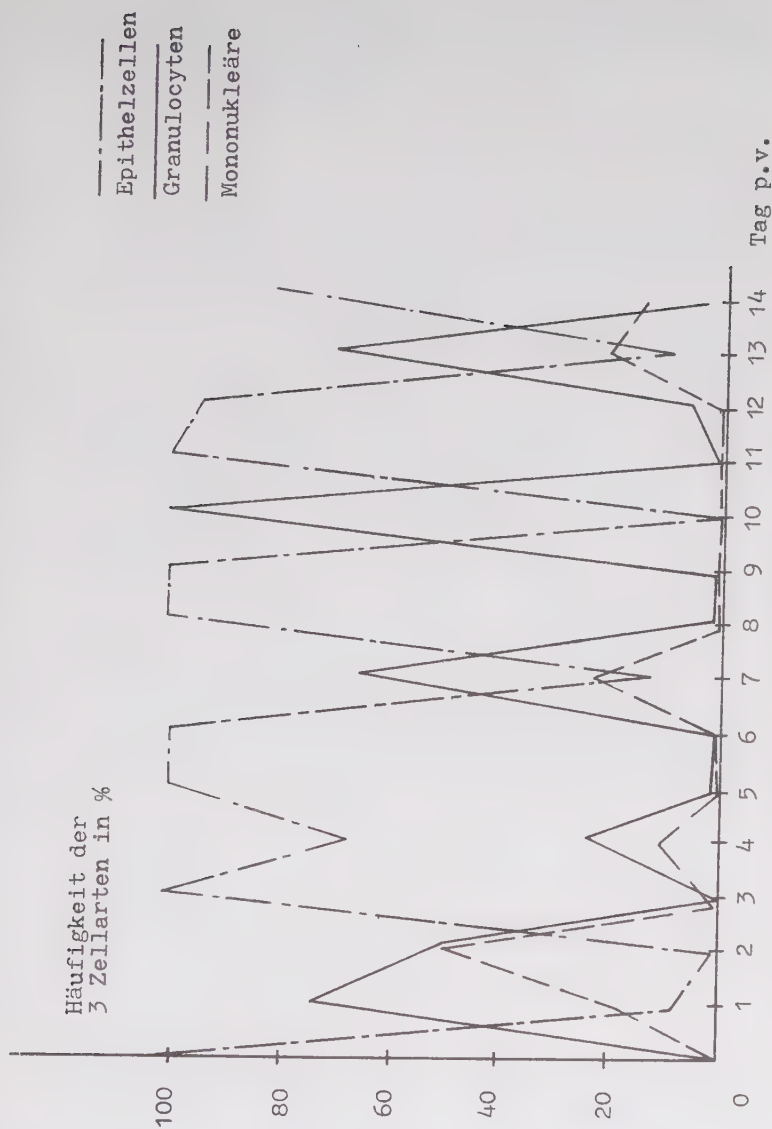


Abb. 15: Graphische Darstellung der drei Zellarten
in ihrer prozentualen Zusammensetzung bei Kind A

machte das Kind einen interkurrenten Infekt vom 9. bis 14. Tag p.v. durch. Zeichen dafür waren Schnupfen und Bläschen am rechten oberen Augensid.

Vergleichen wir die Zellkurve dieses Kindes mit der Zellkurvenzusammenfassung aller Kinder ohne Impfangina, so stellen wir fest:

Eine erste Granulocytose ist deutlich erkennbar. Für die zweite Granulocytose traf dies nicht in gleichem Umfang zu. Wir konnten intermittierende Gipfel am 7., 10. und 13. Tag p.v. beobachten.

Die mononukleären Zellen waren nur am 2. Tag p.v. deutlich vermehrt, danach schwankte ihre Anzahl zwischen 0 und 20 % ohne deutliches Maximum.

Spiegelbildlich zu den beiden oben beschriebenen Zellgruppen verhielt sich der prozentuale Anteil der Epithelzellen, Abbauförmien eingeschlossen.

Wie bei den Kindern ohne Angina allgemein, so bildeten auch hier im besonderen die Epithelzellen einen besonders hohen Anteil am Gesamtzellbild. Eine Besonderheit mußte bei Kind A festgestellt werden, es wurde siebenmal ein Anteil

von 100 % Epithelzellen festgestellt. Ein so hoher Anteil konnte bei keinem anderen Kind beobachtet werden.

In der Zeit vom 9. bis 14. Tag p.v. machte das sonst während der Untersuchungen freundliche und gesunde Kind einen besonders kranken Eindruck. Objektive Zeichen waren dafür der schon oben erwähnte Schnupfen und Blüschchen am rechten oberen Augenlid, also ein mit großer Wahrscheinlichkeit interkurrenter Infekt, der zu einer vorübergehenden Resistenzminderung führen konnte.

Mit Fieber reagierte das Kind A im Gegensatz zu den übrigen Kindern seiner Gruppe erst vom 9. bis 15. Tag p.v., wobei das Fiebermaximum ($38,7^{\circ}\text{C}$) sich im Bereich der Durchschnittswerte bewegte (Abbildung 16). Bei der Gruppe der Kinder ohne Angina hatte außer dem Kind A nur ein weiteres Kind eine Temperatur von $38,1$ bis $39,0^{\circ}\text{C}$.

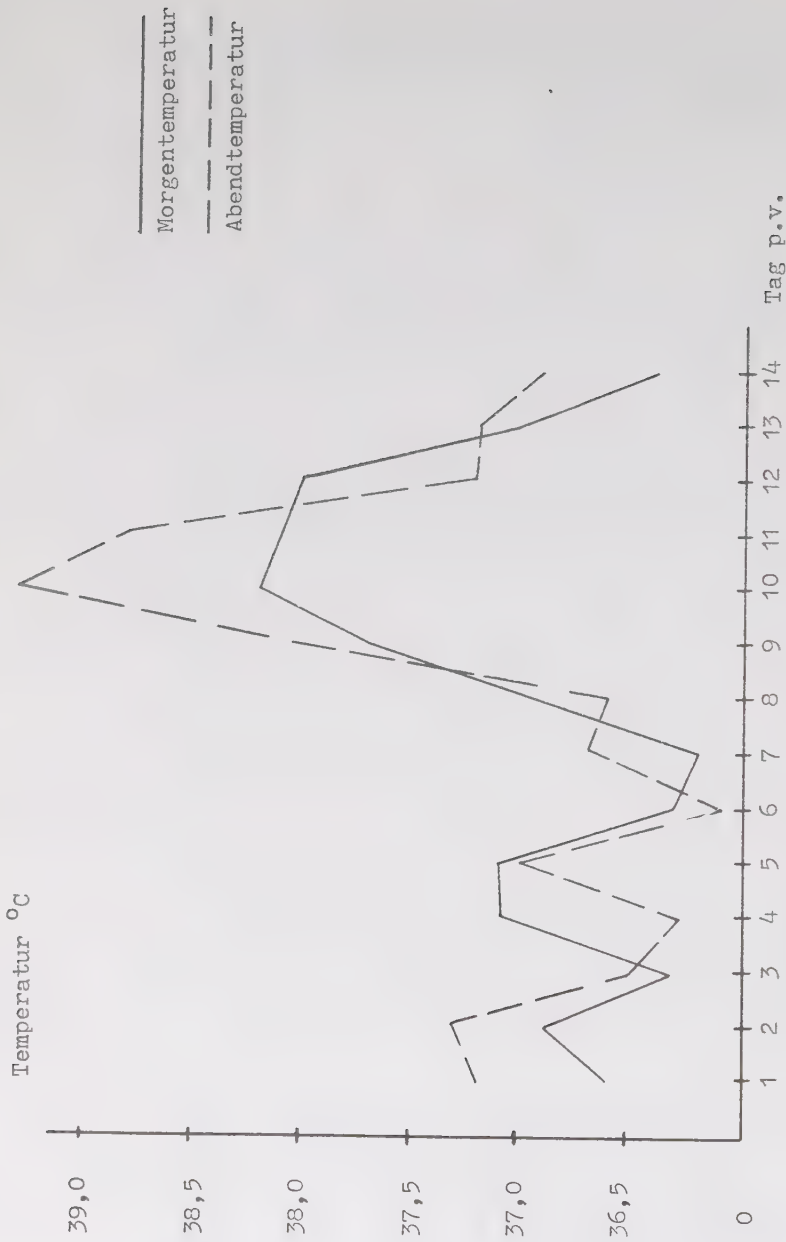


Abb. 16: Graphische Darstellung der Entwicklung der Morgen- und Abendtemperatur bei Kind A

C. Diskussion

I. Mögliche Fehlerquellen und ihr Einfluß auf die Untersuchungsmethode

Voraussetzung für eine sichere Aussage unserer Arbeit war eine sorgfältige Materialgewinnung, die allein als Grundlage für eine mögliche Diagnose dienen konnte.

Auf die mit der Gewinnung zusammenhängenden Schwierigkeiten wurde schon bei der Beschreibung der Gewinnungsmethode hingewiesen.

Durch sorgfältiges Auftragen auf den Objektträger wurde bei der Herstellung der Untersuchungspräparate das Vorkommen von Lufteinschlüssen, die durch Lichtbrechung Zelleinschlüsse oder Vakuolen vortäuschen konnten, vermieden. Die Färbelösung wurde unmittelbar vor der Färbung hergestellt. Es wurde so gutes, frisches Färbematerial verwandt, um beste Differenzierungen zu ermöglichen.

Obwohl die Kinder vor der Impfung untersucht wurden, und eine Erkrankung dabei nicht festgestellt werden konnte, kann trotzdem nicht mit

letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, daß bei dem einen oder anderen Kind eine Infektion vorlag. Diese blieb zwar klinisch inapparent, könnte aber im Rachenabstrich zu einer Zellbildveränderung führen. Insgesamt bestand jedoch nur ein Hinweis auf eine interkurrente Infektion (Kind A), die übrigen Kinder waren ohne krankhaften Befund.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ergab sich aus der Unterbringung der Kinder im Hein.- Sie konnten auf Grund des dortigen Platzmangels nicht isoliert untergebracht werden und lebten mit ungeimpften Kindern in einem Raum zusammen.

Bei den nicht zu Impfenden waren klinisch manifeste Infektionen unbekannt. Wegen der Vielzahl der Kinder war auf die klinische Untersuchung verzichtet worden. Eine mögliche Infektion war daher nicht auszuschließen, die bei inapparentem Verlauf in der Zellzusammensetzung der Rachenabstriche Veränderungen herbeiführen konnte.

Die Temperaturmessungen nahmen wir nicht selbst vor. Wir bekamen die Messergebnisse von den diensttuenden Schwestern.

II. Zum klinischen Verlauf nach Pockenschutz- erstimpfung

Den möglichen Veränderungen im Rachenraum und besonders an den Tonsillen sollte im Rahmen der Arbeit vorrangig Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Bei 5 von 10 Geimpften bildeten sich vom 3. bis 8. Tag p.v., mit einem Maximum am 6. Tag p.v., Stippchen auf den Tonsillen, Schwellungen und Rötungen wurden an den Mandeln und im ganzen Rachenraum beobachtet, zusätzlich fanden sich Zungenbeläge.

Diese Veränderungen sind seit ORGLER (1925;) mit den verschiedensten Bezeichnungen belegt worden: Begleitangina, parallergische Reaktion, Ausscheidungsangina oder Superinfektion.

ORGLER, GINS und Mitarbeiter (1929;) und auch SCHMUTTERMEIER (1950;) sehen übereinstimmend in der die Impfung begleitenden Angina eine spezielle Impfangina, die zur Zeit der Generalisation des Vakzinevirus auftritt.

Die Autoren KOCH (1927;), KOENIGSBERGER (1929;), MORO (1935;) und KELLER (1936;)

verstehen die die Impfung begleitende Angina als Sekundärinfektion, die ihre Ursache in der Resistenzschwäche zur Zeit der Vakzination hat.

Die übrigen Autoren können keine eindeutigen kausalen Bezüge zu diesem Problem herstellen.

Ausgehend von den in der Literatur geäußerten Auffassungen über den Mechanismus der Ausbildung der Impfangina, kommen wir zu der Überzeugung, daß die in unserer Untersuchungsgruppe aufgetretenen Fälle von Angina der speziellen Impfangina zuzurechnen sind. Dies ergibt sich für uns daraus, daß

1. die Kinder vor der Pockenschutzimpfung nach gründlicher Untersuchung klinisch gesund waren. Die Impfangina wird dadurch als Sekundärinfektion auf dem Boden einer allgemeinen Resistenzschwäche zum Zeitpunkt der Vakzination unwahrscheinlich.
2. bei allen Kindern mit Angina eine Pharyngitis beobachtet wurde, die als erstes Symptom der Variola lange bekannt ist und bei anderen virusbedingten Erkrankungen, wie Poliomyelitis, Varizellen und Masern ebenfalls auftritt.
3. die Angina zur Zeit der Virämie diagnostiziert wurde (DOSTAL und LÖRENZ (1966;)) und

4. wir in dieser Zeit das deutliche Ansteigen der mononukleären Zellen und, leicht zeitlich verschoben dazu, den vermehrten Nachweis der in starkem Abbau befindlichen Epithelzellen verzeichnen.

Als ein weiterer Hinweis für die Virusgenese ist auch die charakteristische Zerfallsform des Epithelzellkerns zu werten.

Die Häufigkeitsverteilung der Granulocyten ist bezogen auf den Ausgangswert mehrgipflig, mit einem Maximum am 2. und 8. Tag p.v. Dieser Parameter kann nicht ohne weiteres für eine Diagnose der Angina herangezogen werden, ist aber auf der anderen Seite auch nicht charakteristisch für eine bakterielle Infektion.- Damit wird die Impfangina als viral bedingt wahrscheinlich; eine Interpretation unserer Befunde, die durch die Untersuchungen von GREEN (1957;) gestützt wird. Einschränkend muß aber festgehalten werden, daß uns der Virusnachweis nur in einem Fall am 12. und 14. Tag p.v. möglich war, bei einem Kind ohne sichtbare Impfangina.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten vier fiebernde Geimpfte am 1. Tag p.v., weitere vier Kinder

hatten Temperaturen bis $37,5^{\circ}\text{C}$ bei den Abendtemperaturen. Diese relativ häufig aufgetretenen Körperreaktionen betrachten wir als echtes Impffieber, womit wir die Untersuchungsergebnisse von HANSEN und MÜLLER-RENTSCH (1957;) bestätigen, die auch im unmittelbaren Anschluß an die Impfung bei einem Teil der Kinder Fieber beobachten konnten. Bei dem Autorenkollektiv begann das Impffieber nach Punktimpfung meist schon am 1. Tag p.v. und konnte auch nach der 2-Schnittimpfung vom 1. Tag p.v. an gezeigt werden.

Unsere weiteren Befunde, Anstieg der Temperatur vom 4. Tag p.v. an, nachdem sie bis dahin abgefallen war, bestätigen ebenfalls die oben genannten Autoren.

Auf Grund vorangegangener Untersuchungen bei den zu impfenden Kindern, gab es keine Hinweise auf das Vorliegen anderer Infekte.- Da die Häufigkeit des beobachteten frühen Fiebers jedoch auffallend ist, ist ein theoretischer Zusammenhang mit einer nicht auszuschließenden larvierten Infektion zwar möglich, aber unwahrscheinlich, so daß eine unmittelbare Kausalität zwischen dem beobachteten Fieber und der Vakzination anzunehmen ist.

Zu den Beziehungen zwischen Impffieber und Geschlecht verweisen wir auf unsere Ergebnisse und bestätigen auch hier HANSEN und MÜLLER-RENTSCH (1957;), bei denen auch die Mädchen mit durchschnittlich höheren Temperaturen reagierten. Ferner stützen unsere Untersuchungen die Feststellung, daß die jüngeren Geimpften mit niedrigeren Temperaturen reagierten als die Älteren.

Eine Beziehung zwischen der Höhe der gemessenen Temperaturen und den örtlichen Reaktionen an den Impfstellen konnten wir nicht feststellen.

Bei der Gegenüberstellung des Impffiebers der Kinder mit - zu den Kindern ohne Angina p.v. ergab sich, daß die Kinder, bei denen eine Angina p.v. vorlag, mit höheren Temperaturen reagierten. Alle fünf Betroffenen hatten während der Angina p.v. Fieber, Einzelmessungen ergaben siebzehnmals eine Temperaturerhöhung, wobei in sechs Fällen Temperaturen zwischen 38,1 und 39,0°C erreicht wurden. Dabei soll darauf hingewiesen werden, daß drei von fünf Kindern zu der Gruppe der Älteren Kinder gehörten (11, 12, 16 Monate). Demgegenüber hatten die von der Impfangina nicht Betroffenen in diesem Zeitabschnitt nur bei 9 Messungen eine Temperaturerhöhung; in zwei Fällen

mit einem Anstieg auf 38,1 bis 39,0°C.

Auffallend ist ferner, daß bei Kindern ohne Impfangina das Fiebermaximum, die Fieberhäufigkeit und -höhe in die Zeit vom 9. bis 12. Tag p.v. fallen, bei den Kindern mit Angina auf den 5. bis 9. Tag p.v.

Das Kind A mit Virusnachweis hatte keine Impfangina. Es wich in der Fieberreaktion nicht von den Durchschnittswerten seiner Gruppe ab und hatte das Temperaturmaximum am 10. Tag p.v.

In summa: Kinder mit Impfangina haben früher ein höheres Impffieber als Kinder ohne Impfangina.

III. Zu den zytologischen Ergebnissen

In Abstrichen aus einem gesunden Rachen finden sich regelmäßig nur wenige Zellen. Neben einigen segmentkernigen Granulocyten sind es überwiegend Epithelzellen. Mononukleäre Zellen sind in der Regel nicht nachzuweisen, wie WETZEL (1964;) bei der Untersuchung von 24 gesunden Probanden feststellen konnte.

Unsere Ausgangswerte vom Tag der Impfung (Tabelle 2) bestätigen in etwa diese Untersuchungen: In 6 von 10 Fällen wurden vorwiegend Epithelzellen gefunden. In 4 Fällen herrschten Granulocyten vor. In Abweichung zu den Untersuchungsergebnissen der obigen Autoren konnten wir aber auch bei 6 Kindern mononukleäre Zellen sehen.

In den Präparaten erkannten wir fast immer alle drei Zellarten. Ihr Anteil wechselte mit einer gewissen Regelmäßigkeit. Die Granulocyten nahmen bis zum 2. Tag p.v. zu, fielen danach bis zum 7. Tag p.v. ab und stiegen dann erneut bis zum 13. Tag p.v. an. Die Häufigkeitskurve der mononukleären Zellen verlief spiegelbildlich.

In der Zeit, in der die Granulocyten vermehrt gefunden wurden, nämlich in der Zeit von 1. bis 2.

Tag p.v. und vom 8. bis 13. Tag p.v. waren auch gehäuft Zerfallsprodukte der Granulocyten in den Abstrichpräparaten nachweisbar. Vom 2. bis 7. Tag p.v. hatten auch viele mononukleäre Zellen Zerfallserscheinungen.

Durch das gegensätzliche Verhalten der Häufigkeit der Granulocyten und der mononukleären Zellen speziell in der Zeit vom 2. bis 7. Tag p.v. konnte die Ansicht von GREEN (1957;), wonach das Vorherrschen mononukleärer Zellen und deren Zerfallsprodukte für eine virale Entzündung charakteristisch sind, nicht unmittelbar gestützt werden. Zwar hatten in dieser Zeit 5 von 10 Geimpften eine Impfangina, die Kontrolle der von uns auf Grund der Untersuchungsergebnisse zusammengestellten Gruppen zeigte jedoch, daß in der Zeit vom 2. bis 7. Tag p.v. die Zahl der mononukleären Zellen bei den Kindern ohne Impfangina noch eindrucksvoller angestiegen war, sie lag höher, als bei den Kindern mit Impfangina.

Als Ergebnis halten wir fest, daß ein starkes Ansteigen der im Rachenexsudat sonst nur selten vorkommenden mononukleären Zellen nach einer Pockenschutzerstimpfung zu beobachten ist. Diese Tatsache ist kein ausreichendes Kriterium für die Behauptung, daß die bei uns Gesehene die

Impfung begleitende Angina viral bedingt sei, da das vermehrte Auftreten der mononukleären Zellen gerade bei Kindern ohne Impfangina festgestellt wurde. Nur schließt dies umgekehrt die virale conditio der Impfangina nicht aus.

Die Desquamation der Epithelzellen ist gewöhnlich 1-2 Tage nach einer Zunahme der mononukleären Zellen am stärksten ausgeprägt.

Die Intensität der Zellschädigungen war an den einzelnen Untersuchungstagen nicht gleichmäßig (Tabelle 3). Zwar begannen die Zerfallserscheinungen schon am 1. Tag p.v., sie wurden aber ausgeprägter zur Zeit des Impffiebers. Besonders stark waren Zellveränderungen bei den Kindern mit einer Impfangina und hier herrschten wiederum die Abbauformen der Granulocyten und der mononukleären Zellen vor.

Für die drei Zellarten erscheinen uns die besonders zahlreich aufgetretenen Zerfallsprodukte erwähnenswert. Sie waren an bestimmten Tagen gehäuft, sogar überwiegend zu erkennen. Für die Granulocyten waren es der 3., 4., 5., 7. und 14. Tag p.v., für die Epithelzellen waren es der 2., 3., 5., 6., 7. und 12. Tag p.v. und für die mononukleären Zellen war es die Zeit vom 2. bis 7. Tag p.v.

Das besonders stark gehäufte Auftreten der Zerfallerscheinungen kann als eine Folge der Vakzination angesehen werden. Die Erscheinungen waren nicht gleichbleibend. Wir beobachteten sie in gewisser Unregelmäßigkeit und nehmen deshalb an, daß die Ursache in der intervallmäßigen Ausschüttung des Vakzinevirus bzw. seiner Abbau- und Reaktionsprodukte begründet liegt.

Die stark wechselnde Zusammensetzung der Zellen im Einzelfall und die damit verbundene große Streuung im Kollektiv kann ebenfalls ihre Ursache in der periodischen Ausschüttung des Vakzinevirus und seiner Abbauprodukte haben. Zwar ist der Tonsillenabstrich in sich selbst nicht in der Lage, so gutes Zellmaterial zu liefern, wie ein Blutausstrich, es ist aber davon auszugehen, daß die großen Abweichungen im hier untersuchten Kollektiv bei einer größeren Anzahl von Untersuchungspersonen nicht so deutlich in Erscheinung getreten wären.

Wird die Körpertemperatur mit der zelligen Zusammensetzung der Tonsillenexsudate korreliert, so sieht man einen ersten Höhepunkt der Granulocyten und ein Minimum der mononukleären Zellen am 1. Fiebertag, dem 1. Tag p.v.. Im weiteren Verlauf des Impffiebers kann dann ein kontinuierliches Abfallen der Granulocyten bis zu ihrem Minimum am

7. Tag p.v. verzeichnet werden. Die mononukleären Zellen und etwas später die Epithelzellen erreichten in dieser Zeit ihr Maximum.

Am 8. Tag p.v., dem Fiebermaximum, war die Zahl der Granulocyten relativ erhöht, wir beobachteten dabei eine vermehrte Epitheldesquamation.

Somit ergibt sich, daß die Temperaturerhöhung mit einer Granulocytose einhergeht.-

Bei dem Kind A wurden an den Tagen mit Vakzinevirusnachweis, am 12. und 14. Tag p.v., vorherrschend Epithelzellen mit typischen Zerfallerscheinungen des Zellkerns im Ausstrich gefunden. Darüberhinaus konnte bezogen auf die Zellzusammensetzung des Rachensekrets im p.v.-Verlauf eine 1. Granulocytose am 1. und 2. Tag p.v. beobachtet werden. Zusätzlich traten am 7., 10. und 13. Tag p.v. intermittierend vermehrt Granulocyten auf. Die mononukleären Zellen waren am 2. Tag p.v. vermehrt, in der Folge schwankte ihr Anteil zwischen 0 und 20 %.

Die Besonderheit bei diesem Kind lag in der Häufigkeit des 100%igen Epithelzellenanteils im Rachenabstrich während mehrerer Tage. An einigen

dieser Tage überwog der Anteil der Zellen mit Zerfallserscheinungen.

Allgemein möchten wir den von uns beobachteten hohen Anteil der Zellabbauformen auf die virale Infektion zurückführen. Das Kind A war dafür ein besonders charakteristisches Beispiel.

Bei unserer Untersuchungsreihe fanden wir am 1. und 2. Tag p.v. eine 1. Granulocytose. Gleichzeitig, daß heißt am 1. Tag p.v. reagierten 8 von 10 Kindern nach der Impfung mit Temperaturerhöhung. Auf Grund dieser Beobachtungen können wir die bisherige Auffassung, die eine allgemeine Impfreaktion erst am 3. oder 4. Tag p.v. annimmt, nicht unterstützen. Nach unseren Ergebnissen ist vielmehr schon in den ersten 24 Stunden p.v. eine allgemeine Körperreaktion anzunehmen.

IV. Zum Virusnachweis

Auffallend ist der späte Virusnachweis am 12. und 14. Tag p.v. aus dem Rachenabstrich. Dieses Ergebnis spricht für eine verlängerte Virusausscheidung bei dem Kind A. Nach bisheriger Anschauung müßte ein gestörter Impfverlauf angenommen werden. Ursächlich dafür könnte eine interkurrente Infektion mit einem nicht identifizierten Virus sein.

D. Zusammenfassung

Bei 10 Kindern wurde eine Pockenschutzerstimpfung nach der 2-Schnitt-Methode durchgeführt.

Einen Tag vor und im Anschluß an die Impfung wurden 13 Tage lang Rachenabstriche entnommen. Sie dienten der mikroskopisch-zytologischen Untersuchung und zur Züchtung von Vakzineviren.

Gleichzeitig wurde auf etwaige Veränderungen im Rachenraum geachtet und die Körpertemperatur registriert.

Bei unseren Erstabstrichen konnten wir im Präparat in 6 von 10 Fällen ein Vorherrschen der Epithelzellen beobachten, in 4 Fällen sahen wir ein Überwiegen der Granulocyten und bei 8 Kindern wurden mononukleäre Zellen am Tage der Impfung vereinzelt festgestellt.- An den folgenden Untersuchungstagen konnten wir fast immer alle drei Zellarten in wechselnder Zusammensetzung erkennen.

Während der Virämie war ein deutlicher Anstieg der mononukleären Zellen mit einem Höhepunkt am 4. und 5. Tag p.v. zu beobachten. Entgegengesetzt

verlief die Kurve der Granulocyten, die ihren Tiefpunkt am 7. Tag p.v. hatte.

Bei den Epithelzellen war die starke Degeneration des Zellkerns charakteristisch. Der Anteil der Epithelzellen und die Intensität der degenerativen Veränderungen waren am 6. Tag p.v. am stärksten.

Der Grad der Zellschädigung war bei den einzelnen drei Zellarten im Verlauf der Untersuchung nicht gleichmäßig. Eine besonders starke Zellschädigung trat bei Kindern mit Impfangina während des Impffiebers auf. Sie betraf alle drei Zellarten.

Eine Impfangina beobachteten wir bei 5 von 10 Geimpften. Dabei diagnostizierten wir bei Kind C in der Zeit vom 5. bis 8. Tag p.v. eine Angina follicularis mit begleitender Pharyngitis, bei den Kindern B, D, I und K in etwa der gleichen Zeit eine Angina catarrhalis ebenfalls mit begleitender Pharyngitis.

Die Hälfte der Geimpften hatte schon am 1. Tag p.v. Temperaturen bis $37,5^{\circ}\text{C}$, zwei weitere Kinder hatten Temperaturen bis $38,0^{\circ}\text{C}$. Der 2. und 3. Tag p.v. waren die fieberärmsten Tage. Danach

stiegen die Temperaturen an und erreichten im Durchschnitt am 8. Tag p.v. ihr Maximum.

Die Beobachtungen am 1. Tag p.v. zeigten im Gegensatz zu der bisherigen Meinung, daß die Impfreaktion nicht erst am 3. bis 4. Tag p.v. beginnt, sondern schon in den ersten 24 Stunden p.v. einsetzt.

Der Landesimpfanstalt gelang aus dem Rachenabstrich bei Kind A die Züchtung von Vakzinevirus. Trotz 9 negativer Versuche handelt es sich hier um einen hochinteressanten Fall, weil es einer der seltenen beschriebenen Erfolge der Züchtung von Vakzinevirus aus dem Rachenexsudat ist.

Eine Verwendung der Rachenabstriche zur zytologischen Diagnostik ist zwar einfach und schnell möglich, es muß ihr aber in Bezug auf die Diagnostik eines viralen Infektes mit Vorsicht begegnet werden. Die von uns praktizierte Untersuchungsmethode ist für die Praxis nicht zu empfehlen, weil die Gefahr der Falscheinordnung der von uns so häufig beobachteten Abbauförmen zu groß ist.

E Literaturverzeichnis

- Begemann und
Rastetter: Atlas der klinischen
 Hämatologie, begr. von
 L.Heilmeyer u. H.Begemann,
 Springer, Berlin,
 Heidelberg, New York,
 2. Aufl., 30, 1972
- Dostal, V. und
Lorenz, E.: Schutzimpfungen, hrsg.
 v. H.Spiess, Thieme,
 Stuttgart, 2. Aufl.,
 115, 1966
- Frohring, G.: Zytologische Untersuchungen an menschlichen
 Gaumenmandeln, Diss.
 Würzburg, 1956
- Gins, H.A.: Experimentelle Vaccineinfektion als Hilfsmittel zur Erforschung von
 allgemeiner Infektion
 und Immunität. Z. Hyg.
 110, H 3, 1929
- Green, M.H.: Differentiating bacterial from viral pharyngitis and tonsillitis.
 A rapid presumptive
 method, U.S. Arm.Forces
 Med., 8, 180, 1957

- Hansen, F. und W.
Müller-Rentsch: Untersuchungen über die
örtl. und allg. Reaktion
nach Pockenschutzerst-
impfung, besonders im
Hinblick auf die Ver-
änderungen im Blut und
Knochenmark, Z. f. Kinder-
heilk., 80, 190, 1957
- Karpova-Rassocha,
L.G.: Die cytologische Zu-
sammensetzung des La-
cuneninhalts in der
Diagnostik der chron.
Tonsillitis, zit. Zbl.
HNO, 43, 69, 1952
- Keller, W.: Soorangina nach Imp-
fung, Klin. Wschr.,
148, 1927
- Koenigsberger, E.: Angina und Anginose
im Kindesalter, Erg.
inn Med., 35, 187, 1929
- Leonardelli, G.B.: Die cytologische
Prüfung des Krypten-
inhalts bei den chro-
nischen, einfachen u.
herdbildenden Mandel-
entzündungen, zit.
Zbl. HNO, 47, 31, 1953
- Mentz, B.: Spezifische Vaccina-
tionsangina, Mschr.
f. Kinderh., 105, 350
1957

- Moro, E. und
Keller, W.: Zur Analyse der Hautallergie nach kombinierter Impfung mit Tuberkulin und Kuhpockenlymphe, Dtsch. Med. Wschr., 11, 433, 1926
- Moro, E. und
Keller, W.: Über die Parallergie, Klin. Wschr., 1, 1935
- Orgler, A.: Über begleitende Angina, Jahrb. f. Kinderh., 100, 243, 1923
- Pappenheim, A.: Technik und Methodologie der klinischen Blutuntersuchung, Verlag v. Dr. W. Klinkhardt, 2. Aufl. Leipzig, 1919
- Pesce, G.: Il puntato tonsillare nelle flogosi acute e croniche dell' amigdala, zit. Zbl. HNO, 40, 268, 1950
- Renn, P.: Zur Funktionsfrage der Gaumenmandel, cytolog. u. histopathologische Untersuchung, Beitr. path. Anat., Jena, 53, 1, 1912
- Schultz, W.: Die Bedeutung der Tonsillen für die Infektion, Klin. Wschr., 655, 1930

- ders. u. Boveri,
R.: Zur Frage der paraller-
gischen Begleitangina bei
Schutzpockenimpfung,
Münch. Med. Wschr., 1276,
1932
- Schmuttermeier, E.: Ein Fall von Angina
vaccinalis, Oesterr.
Z. Kinderheilk., 2,
195, 1950
- Weidenreich, F.: Beiträge zur Kenntnis
der granulierten Leuko-
cyten, Arch. f. Mikrosk.
Anat., 72, 209, 1908
- Weithofer, W.: Bericht über eine ähn-
liche Impfangina, die
im Jahre 1956 beobachtet
wurde, Bericht auf der
Sitzung der Münchner
Gesell. f. Kinderh.,
105, 350, 1957
- Wetzel, H.-W.: Über die diff.-diagn.
Verwertbarkeit cytolog.
Befunde aus Abstrichen
von Gaumenmandeln bei
Infektionen des Nasen-
Rachen-Raumes, Diss.,
Düsseldorf, 1964

Herrn Professor Dr. F. Hansen danke ich für
die Überlassung des Themas und für die Mühe
der Durchsicht der Arbeit.

Lebenslauf

4. 9. 1942 Geboren in Treuenbrietzen als
Tochter des Arztes Dr. Robert
Koenig und seiner Ehefrau Marga-
rete, geb. Gottschalk
- 1949 - 1963 Schulbesuch in Kremmen, Hennigs-
dorf, Oranienburg und Berlin (West)
12. 8. 1963 Reifeprüfung
- 1964 - 1970 Medizinstudium an der Freien
Universität Berlin und an der
Universität Düsseldorf
18. 12. 1970 Ärztliche Prüfung
- 1971 Medizinalassistentin in einer
Allgemeinpraxis sowie der Chirur-
gischen und Inneren Abteilung des
St. Joseph-Krankenhauses Haan/Rhl.
17. 1. 1972 Approbation
- 1972 - 1975 Assistenzärztin in der Kinder-
klinik des Städtischen Rudolf-
Virchow-Krankenhauses, Berlin,
Wissenschaftliche Assistentin an
der Kinderklinik der Freien Uni-
versität Berlin,

Stipendiatin im Weiterbildungs-
programm des Berliner Senators
für Gesundheit und Umweltschutz
an der Kinderklinik der Freien
Universität Berlin,
Assistenzärztin der Chirurgischen
Abteilung des Städtischen Hum-
boldt-Krankenhauses, Berlin,
Assistenzärztin der Inneren Ab-
teilung des Städtischen Kranken-
hauses Tegel-Süd, Berlin

Seit

1. 2. 1976 Vertrauensärztin der Allgemeinen
Ortskrankenkasse Berlin

Seit 1971 verheiratet, 2 Kinder.

